UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954 - N° 150

L'Agranulocytose est-elle Curable ?

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 28 Juillet 1954

PAR

Bernard LAGARDE

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales
Diplômé de Médecine Coloniale

Né à CHERBOURG (Manche), le 2 Octobre 1930.

Examinateurs de la Thèse

MM. DE GRAILLY, Professeur . — *Président*
CREYX, Professeur ..... — *Juges*
TAYEAU, Professeur ..... — *Juges*
LENG-LÉVY Agrégé ..... — *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE
21-23, rue Teulère

1954

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954 - N° 150

L'Agranulocytose est-elle Curable ?

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 28 Juillet 1954

PAR

Bernard LAGARDE

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales
Diplômé de Médecine Coloniale

Né à CHERBOURG (Manche), le 2 Octobre 1930.

Examinateurs de la Thèse

MM. DE GRAILLY, Professeur. — *Président*
CREYX, Professeur..... — *Juges*
TAYEAU, Professeur..... — *Juges*
LENG-LÉVY Agrégé..... — *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE
21-23, rue Teulère

1954

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, L. CHELLE
DOYEN : M. G. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. R. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :
MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES. LEURET. PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS

	MM.
Clinique médicale	CREYX.
id.	BROUSTET.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
id.	MASSÉ.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY.
Anatomie	DUFOUR.
Anatomie générale et histologie	MAYER.
Hygiène et clinique de la tuberculose.	PIECHAUD.
Médecine légale et Médecine du travail	DERVILLÉE.
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL.
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.
Pathologie généraleet expérimentale.	SARIC.

	MM.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Thérapeutique	TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DUBARRY.

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

BLANQUET (Physique pharmaceutique)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Bactériologie	MOUSTARDIER.
Anatomie pathologique	LÉGER.
Anatomie	RIGAUD.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.

	MM.
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER.
id.	QUILICHINI.
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX
Biochimie médicale	NEUZIL.
Pathologie expérimentale	FAURE.

Chargé des fonctions de Maitre de Conférences Agrégé : R. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN
id.	LENG-LÉVY.
id.	MORETTI.
id.	LAVIGNOLLE.
Chirurgie générale	LAUMONIER.
id.	CHAVANNAZ.
id.	VILLAR.
id.	TINGAUD.
id.	DEPAULIS.
Obstétrique	CHASTRUSSE.

	MM.
Obstétrique	FAUGÈRE.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE.
Electro-radiologie	LACHAPÈLE.
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE.

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER.
Accouchements	CHASTRUSSE.
Puériculture	VERGER.
id.	PÉRY.
Législation pharmaceutique	COUSTOU.
Obstétricie Sociale	MAHON
Anatomie	CABANIÉ
Cryptogamie	LAUBIE.
Physique médicale	DUHAMEL

	MM.
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE.
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE.
Chimie analytique	BABIN.
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
id.	VILLAR.
Physiologie	BENELLI.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER.

Le Secrétaire Principal de la Faculté : M. ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à eurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA FEMME

A MA MÈRE - A MON PÈRE

En témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Docteur DEPIERRIS

En remerciement pour les utiles renseignements qu'il a bien voulu me communiquer.

A Monsieur le Docteur RINGENBACH

Ancien Chef de Clinique des Hôpitaux de Bordeaux
Licencie ès Sciences
Lauréat de l'Académie de Médecine (Prix Laborie 1939)
de la Faculté et des Hôpitaux de Bordeaux

En remerciement pour l'accueil sympathique dont il a fait preuve à mon égard.

A Monsieur le Docteur BIRABEN

Chef des Travaux d'Anatomie Pathologique
et Microscopie Clinique de la Faculté
Assistant du Centre anti-cancéreux
Croix de guerre

En témoignage de reconnaissance pour l'aide si aimable qu'il a bien voulu m'apporter dans mon travail.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTÉ DE BORDEAUX

A Monsieur le Médecin Général de 1re classe TABET

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes
Commandeur de la Légion d'Honneur
Commandeur de l'Ordre de la Santé Publique
Officier du Mérite Maritime

A Monsieur le Médecin en chef de 1re cl. CONSTANS

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de guerre 1939-1945

A NOS PROFESSEURS
DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur J. LENG-LÉVY

Agrégé de Médecine générale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de guerre
Officier de l'Ordre de la Libération
King's Medal for Courage in the cause of freedom
Officier d'Académie

Monsieur le Professeur F. TAYEAU

Professeur de Chimie Biologique et Médicale
Docteur ès Sciences
Officier d'Académie

Monsieur le Professeur M. CREYX

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de guerre
Officier de l'Instruction Publique

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur R. DE GRAILLY

Professeur d'Anatomie Pathologique et Microscopie Clinique
Médecin des Hôpitaux
Membre correspondant de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris
Médecin de la Fondation Bergonié (Centre anti-cancéreux)
Chevalier de l'Ordre de la Santé Publique
Officier de l'Instruction Publique
Croix des Services Militaires Volontaires

Nous le remercions vivement du grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse, qu'il nous soit permis de lui exprimer ici notre reconnaissance et notre respectueux dévouement.

INTRODUCTION

Lorsque, en 1922, SCHULTZ décrivit pour la première fois la maladie qui porte son nom, il ressortait de ses observations que l'Agranulocytose était une maladie d'apparition brutale, au pronostic presque toujours mortel.

Par la suite, le nombre toujours plus grand des cas d'Agranulocytose décrits dans la littérature permit d'en distinguer les syndromes agranulocytaires avec atteinte de plusieurs lignées sanguines, d'origine en général connue (toxiques, infections, etc...) et beaucoup plus nombreux que les cas très rares d'Agranulocytose pure de type SCHULTZ.

— Après un bref rappel historique et une étude clinique et hématologique de la maladie, nous verrons ce qu'on peut conserver de la distinction classique de l'Agranulocytose en Agranulocytose cryptogénétique type SCHULTZ et syndromes agranulocytaires et nous discuterons les idées relatives au mécanisme de la maladie, qui ont été émises jusqu'à ces dernières années.

— D'autre part, la meilleure connaissance de l'Agranulocytose montrait qu'il y avait parfois guérison spontanée, même dans l'Agranulocytose type SCHULTZ au bout d'un temps en général assez court.

Si l'Agranulocytose n'était pas toujours fatale, elle était cependant d'un pronostic très sévère. D'où les recherches thérapeutiques très actives qui ont été effectuées (depuis les nucléotides de pentose jusqu'à l'A.C.T.H.).

Nous ferons un bilan des essais thérapeutiques, en insistant davantage sur les derniers en date (pénicilline et thérapeutiques hormonales) et nous discuterons de leur valeur.

— Si donc on peut espérer des guérisons spontanées ou thérapeutiques, il y a des rechutes ; quel est alors le devenir de ces malades?

Réagissent-ils encore à la thérapeutique? Peut-on obtenir une nouvelle guérison? Enfin ne risque-il pas de se produire un changement dans l'évolution de la maladie? Ces dernières années, on a fait de nombreuses communications sur la possibilité de transformation de l'Agranulocytose en leucémie aigüe. Le cas original que nous présentons dans notre thèse, en même temps qu'il nous a amené à faire le bilan des thérapeutiques proposées pour l'Agranulocytose, nous permettra de poser le problème à notre tour. En effet, il rapporte l'histoire d'un malade qui, ayant guéri d'un syndrome agranulocytaire d'aspect typique, de cause mal déterminée, et d'une première rechute, a récidivé une deuxième fois au bout de cinq mois, alors que la guérison paraissait acquise. Par son évolution désormais traînante (avec alternatives d'améliorations et d'aggravations) et les examens hématologiques ayant révélé un aspect atypique de la formule sanguine, on a pu se demander si le malade ne souffrait pas maintenant d'une atteinte médullaire plus profonde et plus durable et n'était pas en train d'évoluer vers la leucose.

Au cours de la discussion de notre observation, c'est par ce problème de l'évolution des Agranulocytoses à partir du moment où elles rechutent que nous terminerons notre étude.

HISTORIQUE

Brown (en 1902), Turk (en 1907) font mention de cas infectieux mortels, accompagnés d'une extrême leucogranulopénie.

En 1922, Schultz rapprochant une série d'observations comportant la quasi disparition des polynucléaires du sang et de la moelle osseuse, le plus souvent, au cours d'une angine nécrotique, donne la première description de l'Agranulocytose (1), il en fait une maladie d'origine inconnue, probablement infectieuse.

Par la suite, de nombreuses observations ont été mises à jour et des mises au point importantes furent faites.

En 1928-29, Charles Aubertin et Robert Levy élargissent le domaine des Agranulocytoses. Ils rappellent qu'il existe à côté de l'Agranulocytose de Schultz des syndromes agranulocytaires qui sont plus complexes, les uns tenus pour idiopathiques, d'autres symptomatiques d'infections, d'intoxications ou de dyscrasies. Ces syndromes se différencient de l'Agranulocytose de Schultz par l'adjonction aux phénomènes de leucogranulopénie de signes de déficience des autres fonctions (érythropoïétique, plaquettaire) de la moelle osseuse, à un degré variable suivant les cas. Ils appartiendraient au cadre nosologique plus large des myéloses hypoplastiques et aplastiques de la classification de di Guglielmo

(1) *Synonymie.* — Angine agranulocytaire de Friedemann (1923), mucotis necroticans Agranulocytica (Weiss), neutropénie maligne (Schilling), granulocytopénie maligne (Lichtenstein), myélose aplastique agranulocytaire (Sabrazès).

— l'Agranulocytose pure étant alors considérée comme une myélose aplastique partielle portant sur la leucogranulocytopénie.

La pratique plus fréquente des ponctions sternales permet d'isoler des Agranulocytoses les crypto-leucémies et d'acquérir une meilleure connaissance des altérations médullaires et de leur évolution.

Simultanément s'accroissent considérablement nos connaissances sur la multiplicité des facteurs étiologiques, surtout toxiques, d'ordre chimiothérapique principalement, responsables du syndrome agranulocytaire et de ses variétés évolutives.

Les recherches thérapeutiques n'étaient pas négligées (nucléotides de pentose, vitamines du groupe B, hépatothérapie, transfusion de sang et de moelle osseuse) ; mais elles n'aboutissaient qu'à des résultats décevants ou incertains, sauf en ce qui concerne la pénicilline et son rôle primordial dans la prévention ou le traitement des infections développées à la faveur de la carence agranulocytaire.

Enfin, signalons la parution, depuis quelques années, de publications assez nombreuses concernant les rapports entre leucémies et Agranulocytose et le rôle possible préleucémique qui a été assigné à cette dernière.

TABLEAU CLINIQUE ET HEMATOLOGIQUE

La description qu'en a fait SCHULTZ doit être un peu modifiée et complétée. Nous allons rappeler successivement le tableau clinique et hématologique, les formes cliniques et évolutives.

CONDITIONS ETIOLOGIQUES GÉNÉRALES.

Le sexe. — Il semble qu'il y ait une plus grande atteinte du sexe féminin dans les formes pures.

L'âge. — Plus grande fréquence entre 35-60 ans.

ETUDE CLINIQUE, qui est sensiblement la même pour les formes pures et complexes.

1. *Début.* — En général brutal (malaises, frissons, température élevée, douleurs pharyngées), quelquefois précédé d'asthénie progressive pendant une période allant de quelques jours à quelques semaines.

2. *Etat.* — On peut noter des phénomènes buccopharyngés et un syndrome toxi-infectieux.

SYNDROME BUCCO-PHARYNGÉ. — Signe fondamental, mais non constant de l'Agranulocytose, directement lié au déficit agranulocytaire. Ce sont des ulcérations nécrotiques, à caractère peu inflammatoire, précédées par l'apparition d'un érythème, d'enduits blanchâtres, de fausses membranes.

Le début est, en général, précoce ; mais non toujours contemporain du début de la maladie.

Le retentissement fonctionnel est variable, le siège habituellement amygdalien, mais pouvant se situer aussi sur les piliers, le voile, les gencives, la face interne des joues, le larynx.

— Absence de toute tendance suppurative.

— Absence d'adénopathie (les ganglions satellites sont quelquefois légèrement tuméfiés).

— On peut trouver quelquefois des lésions analogues sur les autres muqueuses (vulvaire, vaginale, anale, conjonctivales).

SIGNES GÉNÉRAUX. — Il s'agit d'un véritable syndrome toxi-infectieux ; l'état général est profondément atteint. La fièvre est habituelle, élevée en général, irrégulière et impossible à systématiser.

Elle s'accompagne d'asthénie extrême, quelquefois de tuphos.

Le teint est terreux, des éruptions diverses peuvent s'observer sur tout le corps.

Il y a des formes hémorragiques (avec purpura, épistaxis, métrorragies).

Il peut y avoir des vomissements, de la diarrhée.

L'ictère (très inconstant) a été noté par SCHULTZ comme un des signes cardinaux de la maladie.

On a signalé aussi des douleurs osseuses, assez fréquemment.

Les urines sont rares, parfois albumineuses et urobilinuriques, le foie et la rate sont normaux, ou très légèrement hypertrophiés.

On découvre fréquemment, en fin d'évolution, des hémocultures positives.

LE TABLEAU HÉMATOLOGIQUE permet de distinguer des formes pures et des formes complexes.

1) *Formes pures.*

FORMULE SANGUINE. — On note une leucopénie considérable associée à la diminution, parfois à la disparition des

polynucléaires neutrophiles (souvent on ne voit guère plus de 800 à 1.000 leucocytes par mm^3, avec un pourcentage de polynucléairee de 10, 5, 0 p. 100.).

Les polynucléaires éosinophiles et basophiles ont, en général, complètement disparu.

Les lymphocytes sont presque seuls, avec les monocytes (avec un nombre absolu normal ou diminué).

Les globules rouges et les plaquettes ne sont pas atteints.

Les temps de saignement et de coagulation sont normaux.

Des éléments anormaux peuvent être trouvés de façon exceptionnelle et transitoire ; ainsi on a pu voir de rares myéloblastes, promyélocytes ou myélocytes, quelques formes jeunes lymphocytaires et monocytaires, des cellules d'irritation de Türk, des cellules de Rieder, ou encore des cellules réticulo-endothéliales (BERGER).

En cours d'évolution, on peut voir se modifier la formule, soit raréfaction des éléments leucocytaires et des polynucléaires, soit, au contraire, dans un sens favorable, apparition d'une poussée leucocytaire dépassant parfois la normale, d'abord augmentation des éléments lymphocytaires et monocytaires, ensuite apparition de myélocytes, d'éosinophiles, enfin d'un nombre croissant de polynucléaires neutrophiles.

LE MYÉLOGRAMME est un élément d'appréciation fort important dans le diagnostic et le pronostic de l'Agranulocytose.

Quelquefois peu modifié au tout début de la maladie, on peut voir ensuite, à la période d'état, la disparition presque complète des polynucléaires et des myélocytes ; promyélocytes et myéloblastes sont nettement diminués, par contre il y a intégrité des lignées érythropoïétique et mégacaryocytaire.

On note d'assez nombreuses cellules réticulaires, après un certain temps d'évolution de la maladie.

L'évolution permettra, dans de rares cas, de voir une poussée des éléments myéloïdes, avec retour progressif à la normale.

ROHR a décrit de façon schématique trois aspects éventuels de la moelle osseuse :

— Un type d'aplasie totale granulocytaire avec hyperplasie réticulo-endothéliale (moelle réticulaire), type de haute gravité et pratiquement irréversible ;

— Un type hyperplasique où la maturation s'arrête au stade myélocytaire (moelle promyélo-myélocytaire), de pronostic moins sombre ;

— Un type dans lequel la moelle apparaît peu altérée, la maturation s'arrêtant au stade polynucléaire (moelle myélocyto-métamyélocytaire) où les guérisons seraient fréquentes.

2) *Formes complexes.*

FORMULE SANGUINE. — On peut voir, associée à l'atteinte granulocytaire, une atteinte plus ou moins profonde des lignées rouge et plaquettaire, avec prédominance variable de l'une ou l'autre des lignées sanguines.

Ainsi, on pourra avoir ;

— Une anémie parfois marquée à 1.000.000 de globules rouges. Les globules rouges sont normaux, ou bien on note une anisocytose, une poïkilocytose, une polychromatophilie, une augmentation des formes réticulofilamenteuses, aspect qui serait en faveur d'un processus régénératif.

— Une thrombopénie à 200.000 - 150.000 éléments et au-dessous.

Le temps de saignement peut être allongé, ainsi que le temps de coagulation ; parfois, il y a irrétratilité du caillot.

MYÉLOGRAMME. — Là aussi on peut noter une atteinte des trois lignées, avec prépondérance variable de l'atteinte d'une des lignées ; parfois on est devant une moelle totalement désertique (panmyélophtisie).

FORMES CLINIQUES.

1) *Formes pures.* — C'est la forme qu'a décrit SCHULTZ. Elle est d'une extrême rareté. Le tableau clinique est celui que nous avons décrit, avec peut-être quelques particularités.

— La possibilité d'une prédisposition du sexe féminin ;

— La brutalité d'apparition, la rapidité de l'évolution ;

— Fréquence d'un ictère plus ou moins franc ;

— Des caractères négatifs : l'absence d'adénopathie, de signes d'anémie, de signes hémorragiques ;

— Au point de vue hématologique, l'atteinte exclusive de la lignée blanche granulocytaire.

Dans la description de SCHULTZ, l'étiologie n'était pas retrouvée, elle était attribuée à un facteur infectieux ; l'évolution était considérée comme toujours fatale, rapidement en 8-10 jours.

Que pouvons-nous conserver du cadre de la maladie de SCHULTZ?

— On connaît des formes pures symptomatiques ;

— Des formes de transition, dont le début se caractérise par une atteinte exclusive de la lignée granulocytaire, et si la maladie se poursuit pendant un certain temps, transformation en syndrome agranulocytaire complexe ;

— L'évolution n'est pas toujours fatale.

Aussi, actuellement, les avis se partagent sur l'existence de cette entité. CHEVALLIER et MALLARMÉ veulent conserver le cadre de la maladie de SCHULTZ et surtout la notion pathogénique de l'origine inconnue, sans doute virale, de la maladie.

MARCHAL rejette cette opinion, en notant la fréquence des formes de transition avec les syndromes agranulocytaires, et pense que la meilleure connaissance des facteurs étiologiques permettra d'attribuer une étiologie aux cas déjà si exceptionnels des formes cryptogénétiques de l'Agranulocytose.

2) *Formes complexes.* — Syndromes agranulocytaires. Ici il y a atteinte simultanée des trois lignées sanguines, avec importance variable de l'atteinte pour chacune d'entre elles.

La fréquence de ces syndromes s'oppose à la très grande rareté de l'atteinte unique d'une lignée sanguine (comme dans l'Agranulocytose pure, l'anémie aplastique et le purpura thrombopénique primitif).

Au point de vue clinique, on peut noter :

— le début souvent moins brutal ;

— la pâleur dans des formes anémiques ;

— la plus grande fréquence de l'atteinte ganglionnaire dans la région intéressée par le processus ulcéro-nécrotique ;

— la rate parfois un peu augmentée de volume ;

— les signes hémorragiques dans les formes thrombopéniques ;

— l'évolution en général moins précipitée ;

— la guérison plus fréquente (peut-être due à la possibilité d'arrêt d'administration du toxique en cause).

Ces syndromes appartiennent au cadre nosologique des myéloses hypoplasiques et aplasiques de la classification de DI GUGLIELMO : myéloses mixtes (érythroleucopéniques, érythroplaquettaires, leucoplaquettaires), ou globales (érythro-leucoplaquettaire) décrites encore sous le nom de panmyélophtisie ou d'aleucie hémorragique de FRANK) ;

entre elles, il y a toutes les formes de passage. Dans ces formes, on a pu relever des *Agranulocytoses avec réaction médullaire atypique*, due à la prolongation de l'évolution :

— Formes où la réaction réticuloendothéliale devient véritablement hyperplasique, non seulement médullaire et sanguine, mais encore viscérale (WAITZ HOERNER) ;

— Formes avec réaction leucémoïde et mise en liberté dans le torrent circulatoire, de façon transitoire en général, d'éléments immatures typiques ou atypiques ;

— Enfin, formes semblant se transformer en leucoses aiguës qui ont soulevé le problème des rapports entre Agranulocytose et leucoses.

L'origine de ces syndromes agranulocytaires est le plus souvent *connue* (voir chapitre Etiologie) en général médicamenteuse, quoiqu'on ait relevé des formes cryptogénétiques.

ÉVOLUTION.

Se fait, le plus souvent, vers la mort en quelques jours, l'issue étant parfois hâtée par une septicémie, une gangrène gazeuse, ou une bronchopneumonie à marche rapide.

Cette évolution est moins constante dans les Agranulocytoses secondaires à une cause connue (toxique ou infectieuse). La guérison peut alors survenir ; on note la disparition des signes pharyngés, l'état général se relève, une poussée leucocytaire survient, la proportion des polynucléaires augmentant, la moelle prend un aspect de régénération, parfois d'hyperplasie.

La guérison peut être précédée d'une réaction leucémoïde.

On a distingué des formes suraiguës évoluant en 2-3 jours, des formes aiguës (évoluant en 10 ou 15 jours), des formes subaiguës avec évolution vers la mort ou la guérison en quelques semaines.

La convalescence est toujours longue, le sujet restera fragile et les récidives lointaines demeurent possibles.

En cas de rechute, le malade peut encore évoluer vers la guérison, mais celle-ci devient de plus en plus difficile, la mort peut survenir après plusieurs rechutes ; enfin, on a signalé des formes traînantes avec alternatives d'améliorations et d'aggravations, c'est dans ce cas qu'on devra redouter la transformation en leucémie aiguë.

FACTEURS ÉTIOLOGIQUES.

Facteur infectieux. — Dans la recherche du rôle éventuel d'infections diverses, on a pratiqué de nombreuses expérimentations :

— Inoculation à l'animal de germes et de produits toxiques prélevés chez des malades atteints d'Agranulocytose (SCHULTZ, LICHT et HARTMANN), mais sans succès ;

— Inoculation d'espèces microbiennes et de leur toxines, qui était parfois suivie d'une réponse leucogranulocytopénique (Miss LOWETT, etc...) ;

— Seul DENNIS réussit à provoquer une Agranulocytose mortelle en plaçant dans le péritoine de lapins un sac de collodion contenant des cultures microbiennes déversant de façon lente et continue des toxines microbiennes ; les germes en cause étaient le streptocoque hémolytique (surtout viridans), le bacille proteus, le staphylocoque doré. L'auteur admet que ces germes sécrètent une toxine médullotrope dont l'action lente et continue déclenche le syndrome.

Au point de vue clinique, à l'appui de l'origine infectieuse de l'Agranulocytose, on peut relever l'existence de septicémies diverses, d'affections locales : grippes, amygdalites, suppurations localisées et rebelles, qui préexistaient à

l'Agranulocytose, mais ces cas sont très rares, par rapport au nombre des infections secondaires à l'Agranulocytose.

Diverses maladies infectieuses : tuberculose, brucelloses, parasitoses (kala-azar, paludisme chronique et pian) ont été incriminées, ainsi que des toxi-infections alimentaires.

Devant l'existence de certaines formes cryptogénétiques de la maladie, on a pensé à l'existence d'un virus à potentialité granulo-toxique, en s'appuyant sur la découverte d'une Agranulocytose mortelle du chat due à un virus.

Facteur toxique. — Dans cet ordre d'idées, les recherches expérimentales ont été plus suggestives que celles concernant l'existence d'un facteur infectieux ; on a pu reproduire des Agranulocytoses chez l'animal par absorption de toxiques (HOFFMAN, MADISON).

Les travaux de SELLING, de LAUNOY, de LÉVY-BRUHL ont mis en évidence le rôle du noyau benzénique dans l'atteinte de la moelle par des toxiques très divers.

ANDERSON, MADISON et STURGIS, en expérimentation humaine, ont réussi à déclencher une leuconeutropénie chez des malades guéris d'Agranulocytose, par absorption de petites doses d'aminopyrine.

En clinique aussi, on note la fréquente croissante des Agranulocytoses toxiques avec la chimiothérapie et les polyvaccinations, Agranulocytoses dont on relève la grande analogie symptomatique entre elles et avec la forme pure cryptogénétique, se ressemblant aussi par leurs conditions d'apparition : intoxications importantes et prolongées, mais aussi brèves et légères.

Les toxiques incriminés comme facteurs d'Agranulocytose sont :

— Le benzol ;

— L'arsenic, en thérapeutique : arsénobenzol, novarsénobenzol, sulfarsénol, arsénoxydes, stovarsol, acétylarsan... ;

— Les sels de bismuth ;

— Les sels d'or ;

— Le pyramidon (aminopyrine et ses dérivés) associés ou non avec les barbituriques. C'est celle des Agranulocytoses toxiques qui reproduit, le plus souvent, le type de l'Agranulocytose de SCHULTZ ;

— La phénacétine, l'atophan, l'antipyrine, le pyréthane ;

— Le dinitriphénol ;

— Les sulfamides ;

— Enfin, d'autres toxiques divers : antihistaminiques de synthèse, antithyroïdiens, sels de quinine, néostilbosan, uréthane, folliculine cristallisée, tridione, ténébryl, amines chlorées, diparcol, thiosemicarbazone, streptomycine...

Dans l'étiologie des Agranulocytoses, on trouve encore :

— Des *affections digestives* (diarrhée), *hépatiques*, des *cholécystites* infectieuses et calculeuses ;

— Des *carences*, des *avitaminoses* (formule sanguine de famine des déportés avec leuconeutropénie) ;

— Les *rayons X*, les *corps radioactifs*, les *explosions atomiques*.

En conclusion, on peut admettre un rôle infectieux, un rôle toxique (médicamenteux et par agents physiques), le rôle d'insuffisances hépatodigestives auquel on peut rapporter peut-être l'existence de carences ou d'avitaminoses diverses.

MÉCANISME.

Comment peuvent agir les divers facteurs etiologiques incriminés? On a invoqué plusieurs *modes d'action des toxiques* :

1. — Intoxication favorisant le développement d'un germe responsable de l'hémopathie (aleucie benzo-staphylococcique de MERKLEN et ISRAEL). Cela n'a pas été confirmé.

2. — Agression directe et destructrice de la moelle par le toxique :

L'accumulation dans l'organisme de substances toxiques, à tropisme particulier pour le tissu hématopoïétique, rendrait compte de l'allure souvent insidieuse et progressive des Agranulocytoses toxiques, de leur diversité évolutive selon le degré d'accumulation du toxique et sa durée. L'action particulière du noyau benzénique a été relevée (ce noyau se trouvant dans la composition de nombreux toxiques, facteurs d'Agranulocytose).

3. — Mécanisme anaphylactique : les formes éphémères, brusques, dramatiques, rapidement régressives et curables, pourraient correspondre plus volontiers à ce cadre.

On rapporte comme argument à ce mécanisme : l'apparition d'Agranulocytoses chez des sujets prédisposés ou sensibilisés ; les sujets atteints d'Agranulocytose médicamenteuse le sont souvent par absorption de doses très légères de toxique, qui ne sont pas nocives pour d'autres sujets, et par répétition de ces doses. Jamais une seule dose, même massive, d'un médicament n'ayant occasionné une Agranulocytose.

Manifestations réapparaissant chez le même sujet lors d'une exposition nouvelle à l'agent responsable.

Manifestations au cours desquelles les tests cutanés réalisés avec l'agent toxique en cause se montrent souvent positifs (SQUIER, MADISON).

Analogies de caractères cliniques (brusques, fluxionnaires) et hématologiques (neutropénie) avec le choc anaphylactique.

Le test d'allergie myéloïde de BOCK vient encore en appui de ces arguments.

L'insuffisance du foie a été mise en cause dans le mécanisme anaphylactique.

La réaction anaphylactique se ferait, d'une part, au niveau des éléments blancs du sang, « véritable crise leucoclasique », d'autre part au niveau de la moelle osseuse, « sidération médullaire ».

Il est à remarquer que certains sujets soumis à une nouvelle action du médicament n'ont pas réagi à cette nouvelle attaque, ceci amène à penser que la réaction allergique dans l'Agranulocytose n'est sans doute pas le facteur essentiel.

En conclusion du mécanisme toxique dans les Agranulocytoses, nous dirons, avec ALBAHARY, que les Agranulocytoses toxiques comportent une part réactionnelle variable, souvent importante, qui s'ajoute à la lésion médullaire initiale.

Toxines microbiennes. — On peut mettre en cause certaines suppurations localisées et rebelles où la toxine régulièrement diffusée peut jouer le rôle d'un véritable antigène.

Ces observations sont rares, et il ne faut pas oublier que dans de tels cas la chimiothérapie a été prescrite largement.

En ce qui concerne les infections apparues secondairement, on peut penser qu'elles ont pu compléter le tableau clinique, en extériorisant une Agranulocytose latente cliniquement, qu'elles additionnent éventuellement leurs effets myélotoxiques à ceux de la maladie initiale.

Un *virus*, non retrouvé, pourrait être à l'origine d'une maladie de la moelle, comme pour le chat, cependant l'Agranulocytose du chat a des caractères bien particuliers ; l'aspect primitif de la maladie devra plutôt faire supposer une intoxication méconnue.

Terrain. — Fragilité constitutionnelle de la moelle. En appui à cette conception, on a pu invoquer :

— La plus grande atteinte du sexe féminin dans la forme pure ;

— Les cas de neutropénie chronique constitutionnelle, familiale et héréditaire, qui doivent dépendre, du reste,

d'un mécanisme assez différent et ne semblent pas prédisposer à l'Agranulocytose ;

— La plus grande sensibilité aux toxiques des sujets atteints ; les cas d'Agranulocytoses cycliques et récidivantes par absorption du même toxique ou d'un toxique différent.

S'agit-il d'une insuffisance constitutionnelle, d'une insuffisance des organes chargés d'exciter la fonction leucopoïétique (foie, rate, glandes endocrines, système nerveux) ou d'une insuffisance mésenchymateuse globale? On ne peut le dire. Cependant, sans pouvoir en apporter la preuve, ni la localiser, il semble qu'on puisse admettre l'existence d'une débilité constitutionnelle, d'intolérance, de capacité réactionnelle anormale des sujets atteints.

MÉCANISME DE LA LEUCOPÉNIE.

Atteinte centrale médullaire ou mécanisme périphérique? (nous verrons en même temps quels peuvent être les aspects correspondants du médullogramme).

Il peut y avoir un *mécanisme central*, l'atteinte de la moelle osseuse occasionnant la leucopénie pouvant se faire selon différents modes.

— Altération directe des éléments médullaires par le toxique ou l'élément infectieux (virus) pouvant donner un tableau de moelle assez caractéristique aplasique.

— Inhibition seulement fonctionnelle de la moelle.

— Trouble plus partiel de la maturation des éléments médullaire, la moelle n'est plus désertique, mais les éléments les plus évolués sont peu nombreux ou absents.

— Trouble de l'échange myélosanguin ; on a une moelle d'apparence normale, mais le mécanisme régulateur qui préside à la sortie des polynucléaires hors la moelle osseuse vers les vaisseaux sanguins ne joue plus, ou mal ; la régu-

lation subordonnée à des stimulations dues aux produits de leucocytolyse, au bon fonctionnement du système nerveux et des influences hormonales..., est compromise.

Inversement, on a pu parler de *mécanisme périphérique* des Agranulocytoses.

ALBAHARY invoque la possibilité d'un mécanisme périphérique d'origine allergique dans les Agranulocytoses primitives, qu'il qualifie d'Agranulocytoses réactionnelles cryptogénétiques :

— Soit par lyse cellulaire élective ne laissant aucun débris ;

— Soit par de multiples agglutinations, le long des endothéliums vasculaires ;

— Soit par fuite des polynucléaires dans la profondeur des tissus, du fait d'un mystérieux déséquilibre plasmatique.

Ce mécanisme périphérique pourrait seul expliquer la brusquerie du trouble hématologique et ses incertitudes, ses répercussions centrales qui sont inégales et imprévisibles, sa réversibilité dans des délais parfois très brefs.

FURBETTA, s'appuyant sur des arguments cliniques et expérimentaux, note la précession constante d'une leucopénie périphérique sur l'atteinte médullaire ; il invoque un mécanisme lytique qui pourrait seul expliquer la nature souvent brutale (en 2-3 jours) du processus de disparition des polynucléaires, alors que ceux-ci ont une vie propre d'au moins une semaine.

On a réfuté l'argumentation périphérique.

ROBERT et KRACKE ont démontré que le sérum sanguin des sujets atteints d'Agranulocytose ne possède pas de pouvoir leucolytique :

— L'examen du sang n'est pas révélateur d'un état de lyse ;

— L'inégalité de répartition des granulocytes est niée, car l'étude des viscères et de leurs vaisseaux démontre l'absence de polynucléaires, la splénocontraction adrénalinique ne donne pas de chasse granulocytaire.

Cependant, récemment, DAUSSET, GOUDSMIT, HANSEN, MOESCHLIN ont signalé la découverte d'agglutinines agissant sur les leucocytes de sujets sains, dans le sérum de malades atteints d'Agranulocytose. MOESCHLIN émet alors l'hypothèse que l'aspect primaire des Agranulocytoses médicamenteuses est la destruction des leucocytes périphériques par agglutination.

La moelle osseuse aboutirait à un état d'insuffisance, secondairement par fatigue graduelle, comme conséquence d'une énorme augmentation de la demande des globules blancs.

En conclusion : s'agit-il d'un mécanisme central ou périphérique? Sans doute, le mécanisme central par atteinte directe de la moelle par le toxique ou par sidération médullaire, peut-il nous satisfaire souvent, mais, dans quelques cas, où la moelle apparaît intacte aux premiers examens, le mécanisme périphérique peut être invoqué tout autant que le prétendu trouble de l'échange myélo-sanguin.

TRAITEMENT

Depuis le moment où SCHULTZ communiqua les premières observations d'Agranulocytose, le problème du traitement de cette maladie a été l'objet de nombreuses recherches, dont il ressort tout d'abord la grande variété des traitements proposés. Ce fait peut être facilement expliqué par les changements successifs qu'a subi avec le temps la conception de l'Agranulocytose. Interprétée par SCHULTZ comme une réelle entité, elle est aujourd'hui plutôt considérée comme un syndrome d'insuffisance granuloblastique idiopathique, cryptogénétique ou secondaire, avec substrat organique ou seulement fonctionnel, à tendance progressive ou non, limitée à la granulopoïèse ou s'étendant aux autres fonctions hématopoïétiques.

La relative rareté de la maladie, les variétés étiologiques nombreuses, l'évolution habituellement progressive, ont fait que le plus souvent les différentes thérapeutiques proposées ont été utilisées ensemble, sans procéder à une sélection rigide selon les cas, et sans pouvoir, par conséquent, arriver à une exacte évaluation de l'action d'un médicament déterminé, d'autant plus que l'on sait maintenant que la guérison peut parfois survenir spontanément.

C'est sur ces considérations générales, expliquant que, jusqu'à présent, les idées sur la valeur des diverses thérapeutiques employées en matière d'Agranulocytose sont assez confuses, et le resteront tant que d'importantes statistiques nettement classées n'auront pas été faites, que nous aborderons l'étude du traitement de l'Agranulocytose.

On fera remarquer tout d'abord que dans les cas où un facteur étiologique aura pu être retrouvé, on devra commencer par supprimer le toxique ou l'élément infectieux en cause.

Les diverses thérapeutiques appliquées jusqu'à présent peuvent être classées en :

1. — TRAITEMENT DE SUBSTITUTION

Les transfusions sanguines. — Toujours indiquées, elles doivent être pratiquées, mais seulement à petites doses (200 cc.) en raison du choc qu'elles peuvent provoquer, chaque jour ou tous les deux jours.

On a pensé qu'elles pourraient avoir :

— une action substitutive ;

— une action excitante de la myélopoïèse (plus probable).

Elles permettent, dans certains cas, de prolonger de quelques jours la vie du malade et d'attendre que se manifestent les effets des médicaments ou une éventuelle tendance spontanée de la maladie à la guérison.

Bien souvent, elles sont absolument inefficaces.

Assez souvent, elles sont mal supportées, quelques précautions que l'on prenne, et on est obligé de les espacer ou de les cesser.

2. — TRAITEMENT EXCITO-MÉDULLAIRE

Nous passerons en revue d'abord les différentes thérapeutiques d'apport leucocytaire et médullaire, certaines thérapeutiques de choc, pour terminer par l'étude des nucléotides de pentose et des différentes vitamines employées dans le traitement des Agranulocytoses.

On a pu utiliser avec succès variables :

Les transfusions du sang d'un donneur, chez lequel on a provoqué une poussée fébrile et une leucocytose importante par protéinothérapie.

Ainsi, LAINER (1937) a utilisé des donneurs ayant reçu une injection de lait, et obtenu la guérison de 4 malades (2 cas avec moelle aplastique, 2 cas d'intoxication benzolique).

RINGENBACH (1939) a utilisé, dans un cas, avec de bons résultats, le sang de donneurs préparés par injection de lait et de nucléotides de pentose.

NETOUZEK (1934) obtint certains succès avec le sang des leucémiques, mais il adjoignait la thérapeutique par les nucléotides, aussi est-il difficile de juger de cette méthode ; par ailleurs, il y a un danger théorique à injecter à un malade du sang d'un autre malade.

L'observation récente de TZANCK sur un cas d'Agranulocytose chronique, note l'effet assez remarquable de transfusions de sang enrichi en globules blancs, qu'il attribue à la présence de ferments leucocytaires ou à un effet de choc.

Dans le même but, on a utilisé *les extraits leucocytaires* (SQUIBBS), *les crèmes leucocytaires* (STRUMA).

Dans une observation récente, LAMY conclut à l'inefficacité de l'emploi des transfusions de leucocytes, l'effet de substitution est douteux, l'effet de stimulation nécessiterait un délai de plusieurs jours ; cependant la méthode est peut-être perfectible.

Transfusion de sang intramédullaire. — Récemment, BEIGLBOCK obtenait de bons résultats par transfusions intramédullaires du sang et de la moelle osseuse d'un donneur chez lequel il avait provoqué une réaction fébrile par le pyrifer.

Injection intramédullaire d'une petite quantité de *moelle osseuse* d'homme sain, de moelle humaine polyglobulique ou leucémique.

Extraits médullaires sous-cutanés (BAUMANN).

Injection intramédullaire de goudron (J. BERNARD).

Accès de fièvre artificielle. — WEICKER traite ainsi 12 cas d'Agranulocytose n'ayant pas répondu aux nucléotides, par la fièvre (provoquée par des injections de pyrifer) ; les résultats sont bons.

On a aussi utilisé pour le déclenchement de *chocs non spécifiques*, le vaccin anti-chancrelleux (DMELCOS), le vaccin T.A.B., le lait, la protéinothérapie non spécifique.

L'adrénaline, avec des résultats peu satisfaisants.

La radiothérapie du squelette, à doses excitantes (1/20 de la dose érythème). FRIEDEMANN aurait obtenu 28,8 % de guérison, mais il est toujours dangereux d'utiliser les rayons X chez des sujets dont l'appareil hématopoïétique se révèle singulièrement fragile.

La splenectomie, proposée en raison d'une hypothétique action inhibitrice de la rate sur la moelle, ne mérite au mieux de n'être tentée que dans de rares formes à évolution subaiguë et peu fébrile. FERRATA a pu, dans de telles conditions, la conseiller et s'en bien trouver.

Le B.A.L. (dans les cas d'intoxication par l'arsenic, le mercure, les sels d'or). DAMESHEK et JACKSON ont noté son effet d'augmentation des leucocytes et des polynucléaires. MAC MANUS (1946) l'a utilisé avec succès, associé à la pénicilline.

— *Les œstrogènes de synthèse.* — Expérimentalement, on a démontré leur action maturatrice sur la moelle osseuse traitée par la pyridoxine, la clinique ne l'a pas confirmé.

Les nucléotides de pentose. — Depuis fort longtemps, les physiologistes avaient constaté que certains dérivés de

l'acide nucléique injectés à l'animal ou à l'homme déterminaient une leucocytose durable. C'est ainsi que JACKSON a utilisé les nucléotides de pentose provenant de l'hydrolyse alcaline des levures. On peut administrer chaque jour une solution de 0 cc. 7 de nucléotides dans 100 gr. de sérum physiologique, par voie veineuse, ou dans 10 cc. d'eau distillée par voie intramusculaire.

La réponse se fait en deux à cinq jours dans les cas favorables. L'enthousiasme fut grand au début.

DAMESHEK et COLMES (1936) signalèrent 8 cas de guérisons dans une statistique portant sur 12 cas. JACKSON et TIGHE, faisant état de 390 cas, avaient 65 % de guérisons contre 38 % pour des malades non traités par la méthode. Mais peu à peu, des doutes survinrent sur l'efficacité de la médication, et DAMESHEK, de 1936 à 1940, signalait une mortalité de 93 % pour 30 cas d'Agranulocytose.

D'autre part, les nucléotides sont mal tolérés.

L'injection intramusculaire est douloureuse, donne des frissons, de la température, une sensation de constriction thoracique..., phénomènes d'ailleurs passagers.

L'injection intra-veineuse s'accompagne parfois de réactions violentes : dyspnée, douleurs précordiales, bradycardie, sueurs.

Critiques de la méthode :

— Dans les cas graves où l'infection est sévère, l'Agranulocytose réclame un traitement d'urgence et ne permet pas d'attendre l'effet douteux et retardé (2 à 5 jours) des nucléotides ;

— Ces méthodes leucopoïétiques demandent un effort supplémentaire à l'organisme épuisé.

Les auteurs qui ont utilisé récemment les nucléotides émettent eux aussi des avis variables. VAN DEN BERGHE note que les nucléotides utilisés en injections intra-

musculaire ont un effet sur la première atteinte agranulocytaire, mais sont suivis d'échecs lors des rechutes.

Enfin, il faut remarquer que, en dehors du fait qu'il est difficile de savoir si l'amélioration n'a pas été spontanée, les nucléotides sont, en général, utilisés en association avec d'autres médicaments et qu'il est difficile ainsi de juger de leur efficacité.

Signalons qu'on a aussi utilisé le *nucléinate de soude.*

— *Le sulfate d'adénine* insoluble doit être préparé extemporanément. Il est mieux toléré que les nucléotides, son action est plus rapide (24 heures) et son activité est supérieure aux nucléotides.

Reznikoff (1933) note 10 guérisons sur 13 avec ce médicament, cependant même incertitude sur l'efficacité de la drogue.

Acide folique et vitamine B 6 (pyridoxine). — Ces médicaments sont, en général, utilisés en association.

— *Acide folique.* — Divers expérimentateurs notèrent qu'il faisait disparaître les troubles hématologiques créés par la diète carencée ou les sulfamides, mais son efficacité n'était guère constatée que de façon globale sur des troubles à la fois anémiques et leucopéniques.

— *Vitamine B 6 ou pyridoxine.* — Se trouve comme le corps précédent dans le foie et les levures. L'action hématopoïétique expérimentale conduisait Cantor et Scott à le prescrire dans trois cas d'Agranulocytose, sous forme de chlorhydrate de pyridoxine en solution à 10 % dans du sérum physiologique, et administré par voie intra-veineuse à la dose de 0 g. 125 à 0 g. 200 par jour. Ils obtinrent ainsi une stimulation nette de la leucopoïèse.

— *L'association des deux médicaments* a été réalisée par Mentel et Graff (1946). Ils obtinrent une nette augmentation de polynucléaires dans le cas de leucopénies médicamenteuses.

— On a encore préconisé *l'association : acide folique, pyridoxine, levure.*

Critique : 1° L'effet retardé et douteux de la médication ; 2° Le traitement repose sur des données expérimentales, sans rapport avec l'Agranulocytose médicamenteuse observée en clinique.

Cependant, récemment encore, certains auteurs ont souligné l'effet de ces médications ; FLEISCHLACKER, BLACK, DITTRICH, MURATOVA, POSTIGLIONE qui, sur trois cas d'Agranulocytose traités par la pyridoxine seule, note dans deux cas d'Agranulocytose médicamenteuse l'effet rapide, mais transitoire, de la médication.

— D'autres vitamines ont été utilisées :

— *Vitamine* B 12 dans les formes anémiques ;

— La *vitamine K* contre les hémorragies.

— *L'acide ascorbique* intra-veineux, en raison du rôle attribué à la vitamine C sur la régénération des polynucléaires (RIOU).

— *L'aneurine* (*vitamine B* 1). MASSIAS a obtenu trois cas de guérison par cette seule thérapeutique.

— Recemment, on a préconisé l'administration de vitamine B 4 (Leuco 4).

— *L'extrait de foie* (agissant peut-être en fonction de sa teneur en acide folique, de même que l'extrait de moelle osseuse) aurait une certaine action. JACKSON et TIGHE (1939) ont, sur 26 cas, 38 % de guérison au lieu de 23 à 30 % sans traitement.

En conclusion. Il est fréquent qu'on soit amené à associer plusieurs de ces méthodes. Elles sont le plus souvent totalement inefficaces. Lorsqu'une amélioration survient, il est difficile de discerner si elle est spontanée ou due aux métho-

des employées. Mais l'Agranulocytose est une maladie trop grave pour rejeter l'usage, même douteux, des médications leucopoïétiques.

3. — THÉRAPEUTIQUES HORMONALES

Depuis longtemps, on soupçonnait l'influence du système endocrinien sur l'hématopoïèse.

Wintrobe (1950) notait la stimulation du tissu granulopoïétique dans 13 des 16 cas de troubles hématologiques divers (anémie hémolytique, purpura thrombopénique) qu'il traitait par l'A.C.T.H., en même temps que l'amélioration de l'anémie et de la thrombopénie.

Dougherty, étudiant les effets de l'A.C.T.H. sur l'animal d'expérience, notait en même temps que l'augmentation des anticorps circulants, un effet antiallergique et un effet cytologique (lympho et éosinopénie, augmentation des polynucléaires en circulation).

C'est sur ces bases expérimentales que l'A.C.T.H. et la cortisone furent essayées, dans le traitement de l'Agranulocytose.

Caldwell (1950), dans un cas d'Agranulocytose médicamenteuse, notait l'effet saisissant sur la formule sanguine de la substitution au traitement par antibiotiques et transfusions (qui avait déjà donné une amélioration), d'un traitement par la cortisone.

Mac Millin assiste à la transformation miraculeuse de l'état général et de la formule sanguine d'un homme arrivé à un état de mort apparente par Agranulocytose, sous l'effet d'un traitement par l'A.C.T.H.

Par la suite, d'autre cas de guérisons obtenues par l'A.C.T.H. furent publiés.

Wirkhunen (1952) : deux cas d'Agranulocytose ayant résistés auparavant au traitement par la pénicilline.

Hart (1952) : un cas d'Agranulocytose médicamenteuse notablement améliorée par l'A.C.T.H. après échec préalable de la pénicilline.

Citons encore les observations de : Stifel (1953), Mac Cluskey (1953), Hansen (1953), Geyer (1952).

Des échecs étaient notés par ailleurs (Fuld, 1952).

On citera aussi l'observation de Steinberg (1953) concernant le développement d'une Agranulocytose médicamenteuse par butazoline, administrée chaque jour chez un malade atteint de rhumatisme chronique, malgré qu'à ce traitement était associé l'administration d'A.C.T.H. à jour passé.

Etudiant l'effet de l'A.C.T.H. sur les neutropénies chroniques, Chaiken (1954) fait remarquer que l'administration d'A.C.T.H., avant et pendant les cycles neutropéniques n'a, dans son cas personnel, ni prévenu, ni retardé, ni arrêté ces cycles ; il a noté cependant l'absence de température et de manifestations secondaires de la neutropénie (angine, etc...) pendant l'administration de l'A.C.T.H.

Citant le cas de Monto où l'A.C.T.H. avait été suivi d'un effet spectaculaire en 72 heures sur la formule sanguine, il incline à penser qu'il s'agissait plutôt d'une transformation spontanée et brutale de la formule sanguine, ainsi qu'il a pu quelquefois le noter lui-même, sans l'administration de médicament.

Dans ces différentes observations, A.C.T.H. et cortisone ont été administrées aux doses habituelles pendant une période de 7 à 9 jours.

Que conclure au sujet de cette thérapeutique ?

Il est permis de retenir l'action favorable de l'A.C.T.H. et de la cortisone, en matière d'Agranulocytose, surtout médicamenteuse, peut-être par un effet antiallergique et granulopoïétique (plus improbable). Cependant, malgré ces

cas favorables observés, d'autres essais doivent être fait pour conclure à l'effet de l'A.C.T.H. et de la cortisone, et non à la régression spontanée de la maladie. D'autre part, on fera remarquer que ces médicaments, augmentant la susceptibilité de l'infection de l'organisme, il devra être donné au malade de larges doses de pénicilline, plus nécessaire que jamais.

Enfin, notons qu'on a signalé récemment l'existence de réactions allergiques à l'A.C.T.H., tout particulièrement un cas de mort par aplasie médullaire (SNIVELY). Ce fait paradoxal, qu'un produit utilisé comme antiallergique puisse jouer lui-même le rôle d'allergène, un peu similaire à celui signalé à propos des antihistaminiques, fera que, pour cette raison aussi, on devra se méfier de l'emploi de ces produits chez un individu prédisposé aux réactions d'intolérance.

4. — TRAITEMENT ANTI-INFECTIEUX

Ce qui fait la gravité de la maladie, c'est non seulement le trouble hématologique en lui-même, mais aussi la conséquence qu'il entraîne, c'est-à-dire la facilité d'infection d'un organisme dont les réactions de défense sont annihilées.

— *Les sulfamides* ont d'abord été employés pour combattre l'infection. Bien qu'il fut, à priori, illogique d'employer une médication toxique par elle-même pour la moelle osseuse, on obtint certains succès, en particulier dans des cas d'Agranulocytoses sulfamidées, les auteurs qui eurent l'audace de recourir à cette méthode, recommandaient, d'ailleurs, d'employer une autre espèce de sulfamides que celui qui avait été à l'origine de la maladie.

Les résultats obtenus justifièrent l'opinion selon laquelle la gravité de la maladie dépendait surtout des infections qui se greffaient secondairement.

— *La pénicilline* remplaça avantageusement les sulfamides. Beaucoup plus puissante et polyvalente que ces

derniers, beaucoup plus anodine, les faits sont nombreux, à l'étranger comme en France, qui prouvent incontestablement son efficacité.

Il n'a pas été fait encore d'importantes statistiques d'ensemble : TYSON signalait la guérison de 5 cas sur 8 d'Agranulocytoses thiouracilées. AUBERTIN (1948), sur 10 cas relevés dans la littérature, notait 7 guérisons, dont celles de formes cryptogénétiques et de formes associées.

Nous-mêmes avons relevé dans la littérature un assez grand nombre de cas de guérison, comprenant des formes pures (DUPÉRIÉ, MULLER, SUDAKA), des formes panmyélophtisiques (MERAB, MARTIN), des formes complexes. Les effets de la pénicilline ont été notés aussi au cours des Agranulocytoses cycliques (OWREN, MURATOVA).

Il semble malgré tout que l'efficacité du médicament soit plus grande dans les formes médicamenteuses pour lesquelles il s'agit, le plus souvent, d'une sidération passagère de la moelle susceptible de cesser spontanément (on remarquera, en effet, que le retour à la normale se fait souvent d'une façon brutale, inattendue), dans ces cas tout le problème consistera à empêcher l'infection de se produire pendant la période transitoire de carence médullaire, et de moindre résistance de l'organisme.

On devra administrer des doses fortes (500.000, 1.000.000 d'unités et plus) et le plus rapidement possible, de façon à éviter les pénicillorésistances qui ont été signalées.

Si l'on considère la maladie de SCHULTZ primitive dans le sens d'une maladie de la moelle due à un virus, il ne semble pas que celui-ci puisse être directement sensible à la pénicilline, cependant on a signalé des cas de guérison de ces formes pures cryptogénétiques, ce qui peut conduire à penser que le processus de cette maladie n'est peut-être pas sensiblement différent de celui des syndromes agranulocytaires, de cause connue.

L'état de la moelle ne devra pas trop faire préjuger de l'issue de la maladie, lors d'un traitement par la pénicilline ; c'est ce que nous montre l'observation de LAYANI, faisant état de trois cas d'Agranulocytoses médicamenteuses, deux d'entre eux avec moelle aplasique ayant guéri par la pénicilline, tandis que le troisième avec moelle hyperplasique ne réagissait pas au médicament.

Pour terminer, indiquons quel mode d'action on a attribué à la pénicilline.

Essentiellement, prévenir et combattre l'infection (la preuve a été faite de l'action anti-infectieuse directe de la pénicilline et des sulfamides), en attendant le retour spontané de la moelle à sa fonction.

On a pu penser à un effet leucocytaire et antiallergique de la pénicilline, mais il n'a pas été confirmé. (Signalons cependant le cas de MAGRASSI où la guérison est survenue malgré la pénicillorésistance du germe (colibacille) et où par conséquent l'effet antiinfectieux de la pénicilline peut difficilement être mis en cause.)

— *Autres antibiotiques.* — A priori, les autres antibiotiques pourront être utilisés. MICHON a obtenu une guérison par un traitement par la streptomycine (2 gr.) et l'auréomycine (2 gr.) pendant 15 jours. Dans le cas que nous présentons, c'est l'auréomycine (1 gr. par jour) qui a été utilisée tout d'abord, avec succès ; lors des rechutes ultérieures, on essaya l'érythromycine (1 gr. par jour) qui sembla amener une régression de la température et une amélioration de la formule sanguine, sans avoir d'effet décisif sur l'arrêt de la maladie (la pénicilline et la streptomycine ayant échoué de la même manière). STIFEL a utilisé avec succès la terramycine, associée à l'A.C.T.H.

Mais on a signalé des accidents sanguins, en particulier des Agranulocytoses dues à l'emploi de la streptomycine

(Rossignol, Lereboullet, Battesti...) et de la chloromycétine (Gill) ; aussi devons-nous mettre en garde contre l'emploi éventuel de ces médicaments.

EN CONCLUSION. Il semble que l'on puisse considérer que dans de nombreux cas l'Agranulocytose n'est, au début, que la manifestation réactionnelle transitoire de l'organisme soumis à une attaque d'un genre quelconque. Le traitement antiinfectieux permettant d'éviter les complications infectieuses graves aura alors toute sa place. L'A.C.T.H., employé avec certaines précautions, pourra être d'une certaine utilité, peut-être par son effet antiallergique. L'adjonction des diverses thérapeutiques excito-médullaires, malgré leur action douteuse et tardive, ne devra pas être négligée ; peut-être des résultats plus satisfaisants seront notés dans leur emploi, lors d'une éventuelle évolution vers la guérison, en vue d'assister la moelle osseuse dans son effort de régénération.

Si le sujet rechute et que l'atteinte de l'organisme a les mêmes caractères que la première fois, c'est-à-dire transitoire et réversible, le sujet pourra réagir encore aux thérapeutiques précitées, mais si les rechutes successives aboutissent à un état lésionnel irréversible, ou tout au moins difficilement réversible de la moelle, le traitement antibiotique, tout en continuant à préserver l'organisme de l'infection, n'arrivera pas à arrêter le cours de la maladie. Les médications leucopoïétiques seront alors particulièrement indiquées, adjointes aux antibiotiques.

OBSERVATION

Le malade, Jacques L..., âgé de 18 ans, ouvrier boulanger, vient consulter le Docteur DEPIERRIS, de Bordeaux, le 9 mars 1953. Il a présenté, il y a un mois, un état grippal qui a duré huit à dix jours. Le traitement qu'il a suivi alors comprenait de la véganine (produit à base de phénacétine), dont il a fait un assez large usage (deux tubes) et des sulfamides en suppositoires (aux doses non précisées). Il ne s'est jamais bien remis, et le 9 *mars*, il se présente avec une grande asthénie, un état d'amaigrissement, d'anorexie. On est frappé par une pâleur cadavérique ; la température est à 38°5, le foie est un peu gros, il n'y a pas de ganglions. On découvre un souffle anémique sous-apexien, il n'y a pas d'hémorragies. Il est envoyé le jour même au laboratoire pour se faire faire une formule sanguine. Le résultat est le suivant :

Taux d'hémoglobine	45 %
Globules rouges	1.300.000
Globules blancs	1.000
Avec un pourcentage de : poly neutro.	4
poly éosino	4
lympho	72
moyen mono	5
monocytes	15
Plaquettes	120.000
Valeur globulaire	1,7

Il y a anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie, les hématies réticulofilamenteuses sont au-dessous de la normale.

On met le malade au repos au lit, avec le traitement suivant :

— pénicilline : 1.200.000 U., en deux fois, dans la journée ;

— transfusions : on pratique dix transfusions (de 300 cc. chacune), tous les deux jours, pendant vingt jours ;
— hépatrol injectable ;
— vitamine B 6 (I.-M.) ;
— nucléid Ercé (I.-M. et I.-V.) ;
— rouge Congo (I.-V.).

Au bout de quatre à cinq jours, on remplace la pénicilline, qui a semblé sans action, par la dihydromycine bipénicilline (deux boîtes par jour, équivalant à 1.000.000 U. de pénicilline et à 2 gr. de streptomycine par jour).

Au bout de trois semaines, alors que la température s'était maintenue à un niveau élevé, elle tombe brusquement de 40° à 37°5 subit encore quelques oscillations, puis disparaît complètement. En même temps, la formule sanguine se rétablit à peu près ; on arrête le traitement, le malade conservant un certain degré d'anémie avec leucopénie.

Le 3 mai, le malade rechute, il présente une température élevée à 40° qui se maintient en plateau, la reprise de la pénicilline n'est suivie d'aucun effet. Une crise de diarrhée violente s'étant déclarée, on prescrit de la tyfomycine, sans résultats.

Finalement, le médecin traitant demande une consultation au Professeur DE GRAILLY, le 9 mai ; le malade est admis à l'hôpital le 10 mai.

A l'entrée, pâleur, asthénie, anoréxie, température à 40°, pas d'angine, herpès labial, légère poly-adénopathie, surtout cervicale, mais aussi axillaire, inguinale, légère dyspnée, le foie est un peu gros, il n'y a pas de rate, pas d'ictère, pas d'hémorragie (à part un léger épistaxis au mouchage), éruption papillomateuse sur les avant-bras, légère albuminurie ; la formule sanguine (1) donne :

Globules rouges		2.200.000
Globules blancs		1.400
Poly neutro	28	
Lympho	61	
Mono	11	

(1) Pour suivre l'évolution de la formule sanguine consulter le tableau.

Date	Globules rouges	Globules blancs	Pourcentage					Plaquettes
			Poly. totaux	Poly. neutro.	Poly. éosino.	Mono.	Lympho.	
9-3-53	1.300.000	1.000	8	4	4	15	77	120.000
25-3-53	4.000.000	2.000	19	19	0	79		
14-4-53	2.160.000	1.600	55	55	0	37		
11-5-53	2.200.000	1.400	28	28	0	11	61	
18-5-53	2.100.000	5.600	24	20	4	6	70	
20-5-53	2.840.000	6.400	32	29	3	6	62	
22-5-53	3.240.000	6.200	41	37	4	5	54	
26-5-52	4.200.000	6.200	40	36	4	2	58	
1-6-53	3.760.000	4.200	60	52	8	0	40	
8-6-53	4.500.000	10.000	70	68	2	1	29	
16-6-53	4.300.000	23.600	80	80	0	3	17	
23-6-53	4.500.000	9.600	72	71	1	6	22	
30-6-53	4.940.000	14.200	74	72	2	2	24	
8-7-53	4.280 000	8.800	73	73	0	3	24	
5-8-53	4.160.000	8 800	72	72	0	6	22	
8-1-54	2.700.000	3.000	formule atypique pourcentage impossible à établir					
15-1-54	3.000.000	1.800						61.000
22-1-54	3.480.000	2.700						
1-2-54	4.200.000	2.700						134.000
8-2-54	3.300.000	2.700						
17-2-54	3.120.000	4.700	48	48	0	16	38	
26-2-54	2.850.000	8.400						
3-3-54	3.840.000	2.700						
10-3-54	2.840.000	3.000						
22-3-54	1.800.000	300						30.600
5-4-54	2.400.000	600						
20-4-54	2 940.000	3.000						
27-4-54	3.630.000	4.500						
10-5-54	2.940.000	3.600	50	46	4	20	30	
20-5-54	3.390.000	2.200	45	40	2	3	55	
28-5-54	3.870.000	5.200	57	56	1	33		
10-6-54	4.140.000	3.600	60	60	0	13	27	
24-6-54	2.950.000	2.400	11	9	2			
1-7-54	2.850.000	2.400						

On commence un traitement comprenant :

— transfusions (250 cc. par jour), pendant un mois ;
— auréomycine 1 gr. ;
— extrait hépatique injectable ;
— vitamine C.

L'état général commence à s'améliorer, la pâleur diminue, mais on assiste à l'apparition d'une angine rouge, d'abord sur le pilier gauche, puis qui s'étend aux deux piliers, les régions angulo-maxillaires sont douloureuses, légère adénopathie locale.

L'amélioration de l'état général se confirme, la formule sanguine revient progressivement à la normale. Le nombre de globules blancs atteint 6.000 après huit jours, les globules rouges atteignent 4 millions en deux semaines, enfin le pourcentage des polynucléaires atteint 50, 60, 70 p. 100 après une période de trois semaines à un mois. Cependant, la température reste en plateau à 39°-40° pendant une semaine, subit de larges oscillations entre 38° et 40° pendant trois semaines et ne revient vraiment à la normale qu'au bout de cinquante jours de traitement comprenant l'auréomycine (1 gr. par jour).

Le sujet présentait en cours d'évolution des adénopathies peu volumineuses, mais multiples et douloureuses, cervicales, axillaires et inguinales. On note une importante leucocytose jusqu'à 23.600 globules blancs au moment de la guérison.

Un myélogramme pratiqué à ce moment (29 juin 1953) montre une moelle dense quasi hyperplasique, l'hyperplasie portant surtout sur la lignée myéloïde. Il existe d'assez nombreux éléments éosinophiles. Il n'y a pas de formes anormales, aucun aspect de leucose aiguë.

Le malade sort guéri le 5 août 1953.

Le 7 janvier 1954, le malade retourne à l'hôpital, dans le service du professeur Creyx, se plaignant de souffrir depuis près d'un mois, d'asthénie, d'anorexie, d'autre part sa température oscillait aux environs de 38°. Le malade est pâle. A l'examen, on peut noter un léger souffle à la pointe du cœur, le foie et la rate sont normaux ; il y a une légère polyadénopathie.

La formule sanguine montre : globules rouges 2.700.000 ; globules blancs 3.000. Le petit nombre de cellules trouvées sur le frottis

permet de noter quelques lymphocytes normaux, des cellules jeunes mononucléées à protoplasme bordé de bleu, une cellule nucléolée.

La ponction sternale montre une moelle de faible densité, les éléments des lignées normales sont très rares, on ne recontre en effet que quelques myélocytes, quelques polynucléaires et quelques érythroblastes. Il n'y a pas de mégacaryocytes. Les cellules qu'on rencontre sont peu différenciées avec noyau étendu, à chromatine fine, nucléolées et à cytoplasme le plus souvent peu abondant, dessinant un simple liseré.

En conclusion : moelle hypoplastique ne contenant presque que des éléments réticulaires immatures. Il est difficile de préciser s'il s'agit uniquement de réaction réticulaire dans un cas d'Agranulocytose, ou s'il ne s'agit pas plutôt d'un début de leucose.

Devant ce tableau, on institue un traitement par la pénicilline et les transfusions (tous les deux jours).

Evolution : on note la persistance d'un léger fébricule à 38°, d'une anémie, d'une leucopénie, d'une thrombopénie, la formule sanguine est toujours atypique (présence de cellules jeunes mononucléées, de cellules nucléolées), l'existence d'une tuméfaction des ganglions axillaires et inguinaux qui fait pratiquer une *ponction ganglionnaire* (on peut noter un remaniement notable avec effacement de nombreux centres germinatifs ; les voies sinusales sont dilatées, encombrées de cellules réticulo-endothéliales, quelques zones sont en voie d'organisation fibreuse, on ne voit pas de modifications cellulaires suffisamment importantes qui puissent faire parler d'infiltration leucosique).

Entre le 27 et le 29 janvier, la température prend de larges oscillations à 38°-40°, on met le malade à l'A.C.T.H. (100 mg. par jour), du 31 janvier au 6 février, toujours sous pénicilline. La température tombe dès le lendemain à 37°3, mais quelques jours plus tard elle remonte en plateau à 40° et l'on cesse l'A.C.T.H.

Vers le milieu de février, la température est normale, on a une amélioration de l'état général et du tableau hématologique (leucocy-

tose à 8.400 globules blancs toujours un peu atypiques), mais persistance d'une anémie de l'ordre de 3.000.000 de globules rouges, et d'une thrombopénie. Le malade sort le 18 mars, avec un état stationnaire, anémie à 3.000.000 de globules rouges, leucopénie à 3.000 globules blancs, persistance des ganglions, pas de rate, pas de température.

Vers le 20 mars, apparition de furoncles à la nuque à tendance extensive, qui n'arrivent pas à maturité. Installation d'une température qui monte progressivement. La formule sanguine donne : globules rouges 1.800.000 ; globules blancs 300 ; plaquettes 30.000.

Le malade est réhospitalisé ; l'examen à l'entrée signale : asthénie, anorexie, pâleur, température, rougeur des amygdales, haleine fétide, légère adénopathie, souffle de la pointe du cœur, sensibilité de la fosse iliaque droite. Le malade est mis à l'érythromycine. Le 3 avril se déclare une crise d'appendicite aiguë avec température à 41° ; on l'opère. Le 5 avril, la formule sanguine était toujours inquiétante : globules rouges 2.400.000 ; globules blancs 600.

Dans les suites opératoires, on note une très grosse suppuration au niveau de la cicatrice, les traitements locaux n'arrivent pas à provoquer la fermeture de la plaie.

Cependant, la formule tendait à s'améliorer.

La température continue à osciller entre 37°5 et 39°, la pénicilline et la streptomycine ont remplacé l'érythromycine.

Deux mois plus tard, la plaie n'étant toujours pas cicatrisée, on trouvait à l'examen sanguin, le 28 mai 1954 : globules rouges 3.870.000 et globules blancs 5.200 avec 57 polynucléaires p. 100. toujours avec l'existence des formes mononucléées déjà signalées,

Notre observation s'arrête le 12 juillet 1954.

L'état est stationnaire. Le malade est toujours très pâle, asthénique. La plaie ne se ferme pas. Nous avons fait faire une formule sanguine le 11 juillet 1954 (une nouvelle ponction sternale a été refusée par le malade). Voici les résultats de la formule sanguine :

Globules rouges	3.200.000
Globules blancs	3.000

Avec un pourcentage de :

cellules réticulaires	16	
prolympho	4	
grand lympho	25	
lympho	17	
monocytes	5	
poly neutro	33	
Plaquettes		90.000

DISCUSSION DE L'OBSERVATION

A propos de cette observation, nous pourrons noter l'origine mal déterminée de l'affection. Aucun facteur étiologique très évident n'a pu être retrouvé ; cependant, à la suite d'un état grippal, sur prescription du médecin traitant, le malade a pris, trois semaines auparavant, deux tubes de Véganine (produit à base de phénacétine) et des suppositoires de sulfamides (aux doses non précisées). On peut se demander s'il ne faut pas mettre sur le compte de ces produits l'origine de la maladie.

Le malade a présenté tout d'abord un syndrome agranulocytaire typique, notamment avec anémie, leucogranulopénie et thrombopénie, sans qu'il y ait eu toutefois de phénomènes bucco-pharyngés marqués. Ce syndrome ayant régressé partiellement, au bout de trois semaines, sous l'effet d'une thérapeutique complexe à base d'antibiotiques, de transfusions de sang, de nucléotides, d'extrait de foie, de vitamine B 6, le malade a fait une rechute grave un mois plus tard, avec fièvre élevée au long cours, anémie et granulopénie importante et a réagi assez nettement et rapidement à un traitement assez semblable au premier traitement appliqué (l'auréomycine remplaçant la pénicilline et la streptomycine précédemment employées).

Après une réaction leucémoïde de guérison avec moelle hyperplasique, le malade est sorti guéri en août 1953, avec un bon état général et une formule normale.

Ainsi l'association des antibiotiques, des transfusions, de l'extrait de foie, des vitamines a permi, par deux fois, de

juguler le processus agranulocytaire. Les nucléotides appliqués lors de la première atteinte n'ont pas eu d'effet spectaculaire et leur action peut être considérée comme douteuse.

Il est à remarquer que la température ne réagissait pas très nettement ni à l'un ni à l'autre des antibiotiques employés, cependant que l'état général et hématologique s'améliorait déjà. Faut-il en conclure qu'il s'agissait d'une de ces fièvres de nature inconnue observées au cours de diverses hémopathies lésant gravement la moelle comme dans l'anémie de Biermer? ou d'une fièvre de résorption? plutôt que d'une banale fièvre infectieuse.

Cinq mois plus tard, alors qu'il paraissait définitivement guéri, sans raison connue (absorption de produits toxiques non retrouvée), le malade rechutait (déc. 1953). A partir de ce moment, le malade a présenté un état général médiocre, subissant des alternatives d'améliorations et d'aggravations. La température, en général un peu au-dessus de la normale, présentait des clochers fébriles suivis d'une période plus au moins longue d'oscillations thermiques. La formule hématologique variable elle aussi montrait avec l'atteinte des trois lignées sanguines, l'existence de nombreuses formes atypiques qui faisait soupçonner la transformation en leucose.

Lors d'une poussée fortement fébrile, le malade fut mis sous A.C.T.H. L'effet de ce médicament sembla spectaculaire, puisque le lendemain la température revenait à la normale ; cependant, au bout de quelques jours, le malade étant toujours sous A.C.T.H., la température remontait à un niveau très élevé, et de crainte de complications graves, on devait interrompre l'administration de ce médicament. Celui-ci, s'il avait eu un effet transitoire sur la température, n'avait eu aucun effet sur la leucocytose, et on ne peut que souligner encore une fois les grandes précautions à prendre dans son emploi, tout particulièrement l'usage d'une couverture importante d'antibiotiques.

Les antibiotiques employés (pénicilline, streptomycine, érythromycine), ainsi que les transfusions, n'ont eu qu'un effet assez décevant ; ils ont permis peut-être de conserver un état stationnaire, de préserver le malade de complications infectieuses graves, mais ils n'ont pas amené de sédation franche de la maladie.

Il est à remarquer que l'opération de la crise d'appendicite a plutôt été suivie d'amélioration de la formule (est-ce un effet de choc non spécifique?).

A la suite de l'opération, la plaie n'a pu se fermer ; trois mois plus tard, elle était encore ouverte, malgré les traitements locaux et l'essai de cautérisation.

Ainsi, il semble que cette fois la moelle est atteinte profondément dans ses diverses fonctions et de façon durable.

La thérapeutique se révèle inefficace (peut-être l'usage plus important de thérapeutiques leucopoïétiques serait-il à faire, bien que TZANCK, dans une observation récente d'Agranulocytose chronique, en ait constaté l'inefficacité).

La présence, plusieurs fois confirmée, d'éléments atypiques, en nombre assez important dans le sang : cellules jeunes mononucléées à protoplasme bordé de bleu, cellules nucléolées.

L'existence d'une moelle hypoplasique avec présence importante de formes réticulaires immatures, d'une réticulose ganglionnaire.

Cette évolution traînante et désespérante a fait évoquer la transformation maligne en leucémie aiguë.

La question de la transformation des Agranulocytoses en leucose n'est pas posée pour la première fois.

Evolution de la question. — Vers les années 1930, on a commencé à publier quelques cas de transformations leucoblastiques d'Agranulocytoses (NAEGELI, MANN et

Sternberg, Hirschfeld, Ferrata, Schoeffer, Roch, Clerc, Deschamps, Stieffel).

Mais la pratique des ponctions sternales devenant plus courante, on devait démontrer que, pour certaines observations citées comme étant des Agranulocytoses transformées en leucose, il s'agissait en réalité de cryptoleucémies d'emblée (Segerdhal, Rohr, Debré, Mallarmé).

Sabrazes Saric ont ensuite insisté sur la transformation de la moelle agranulocytaire lorsque ses efforts de défense se prolongent. « La prolifération réticulaire élabore des leucoblastes en nombre croissant et ceux-ci passent assez souvent dans le sang à une période avancée. »

Certains toxiques (benzol, sulfamides), ainsi que les rayons X et les corps radioactifs, déterminant des Agranulocytoses et des myéloses aplastiques, sont capables d'engendrer aussi des leucoses (Chevallier, Marchal, Fiessinger, Loeper et Mallarmé, Lereboullet). Pour les états frontières à cheval sur les aplasies et les leucoses, Chevallier a proposé le terme « d'odoleucoses ».

D'autres observations de transformations d'Agranulocytose en leucose ont été apportées ces dernières années (Mallarmé, Chieffi, Simonetti, Leya).

Aussi les progrès de l'hématologie ont multiplié les exemples de transition insensible entre les syndromes agranulocytaires et les leucoses aiguës, révélés surtout par la ponction sternale.

Circonstances d'apparition. — Dans la plupart des cas, alors que la myélose aplastique mortelle est le fait d'agressions massives, aiguës, rapides, la leucose, au contraire, est la conséquence lointaine d'atteintes moins brutales, mais prolongées, renouvelées, « la métaplasie leucémique naît des aléas combinés de l'aplasie médullaire et de l'hyperplasie médullaire réactionnelle » (Mallarmé).

Formes de transition. — ROHR, étudiant l'évolution de la moelle osseuse au cours des Agranulocytoses, signalait qu'à côté des moelles aplasiques, on pouvait noter l'existence de moelles hyperplasiques de guérison.

Ces états médullaires pouvaient être suivis de la constitution de véritables réactions leucémoïdes, avec apparition de cellules jeunes dans le sang (myélocytes, myéloblastes, promyélocytes, éléments jeunes lymphocytaires et monocytaires). On a pu voir ainsi jusqu'à 102.000 éléments blancs avec une proportion de 93 % de promyélocytes, la rate était augmentée de volume et l'évolution se fit vers la guérison.

Il est à noter que dans l'Agranulocytose, on ne rencontrera jamais de figures de mitose.

BERGER note l'apparition de 0,5 à 3 % de cellules réticulo-endothéliales dans le sang pendant les moments d'extrême leucopénie d'une Agranulocytose qui devait guérir par la suite. Ces faits sont sans doute en relation avec l'hyperplasie du réticulum de la moelle osseuse.

A propos des réactions réticulaires de la moelle, on peut rappeler la théorie de DROUET-HERBEUVAL, selon laquelle nombre de réticuloses histiomonocytaires traduiraient la réaction du tissu réticulo-endothélial au cours d'une Agranulocytose primitive.

En face des états préleucémiques de l'Agranulocytose, on notera l'existence :

— de leucoblastoses très pauvres en cellules souches dans le sang et dans la moelle ;

— de leucémies aiguës précédées de phases agranulocytaires (CORDARO, DE GRAILLY) ;

— l'évolution de certaines hémopathies toxiques indifféremment vers les myéloses hypoplastiques ou aplastiques, ou vers la leucose.

Peut-on faire le *diagnostic différentiel de ces états pré-leucémiques* avec celui des leucoses. Il semble que cela soit parfois très difficile.

La clinique nous apportera peu de renseignements (peut-être adénopathies et splénomégalies sont-elles plus marquées dans les leucoses).

L'examen du sang apportera davantage de renseignements. Dans l'Agranulocytose, les réactions leucémoïdes ne sont qu'éphémères, elles n'ont pas tendance à s'accuser, les cellules jeunes rencontrées ne montreront jamais de mitose.

La ponction sternale sera plus révélatrice, la leucoblastose ne sera jamais que transitoire et régressive. On notera l'absence de hiatus leucémique.

Cependant, pour montrer la difficulté du diagnostic, il suffit de citer les cas, d'ailleurs exceptionnels (BRULÉ, HILLEMAND, AUDOLI), où le myélogramme lui-même était normal, et où il fallait la ponction des ganglions, de la rate, du foie, pour reconnaître la leucose.

Quelques épreuves complémentaires : ponction de rate, ponction tibiale, épreuve à l'adrénaline pouvant donner une chasse leucocytaire ou révéler la présence d'éléments anormaux, pourront témoigner en faveur de la leucémie.

En conclusion : on peut dire avec MARCHAL, que les Agranulocytoses évoluent suivant trois grandes modalités :

— rapidement vers la mort ;

— difficilement et lentement vers la guérison, laissant néanmoins une moelle fragilisée et particulièrement exposée à de minimes agressions toxiques ou infectieuses ;

— vers une amélioration précaire et trompeuse, la réparation médullaire ne s'opérant que par l'artifice également

mortel de la leucoblastose ; « certaines Agranulocytoses font le lit de la leucémie aiguë ».

Si on considère le nombre d'Agranulocytoses qui dégénèrent en leucose, quoique faible, le fait n'est peut-être pas si exceptionnel que cela, mais passe inaperçu, il est probable qu'à l'avenir il se multipliera, car les cas d'Agranulocytose par myélose aplasique guéris sont de jour en jour plus fréquents par suite de thérapeutiques plus efficaces (MALLARMÉ).

Dans notre cas personnel, il ne nous est pas permis, actuellement, de conclure ; la suite de l'évolution seule pourra apporter la réponse aux questions que nous nous posons.

A ce jour, nous pouvons dire qu'il s'agit d'un syndrome agranulocytaire complexe, dont l'évolution est particulièrement longue. La présence de cellules réticulaires dans le sang n'est pas, en soit, d'un pronostic très défavorable (on connaît des cas de guérisons survenues après des états semblables) ; elle témoigne probablement d'une forte réaction réticulaire de la moelle assez fréquente au cours d'évolution un peu longue des Agranulocytoses ; mais, par ailleurs, le contexte clinique, l'histoire de la maladie, nous fait attribuer au malade un pronostic très réservé.

Le malade est-il susceptible d'évoluer vers la leucose? La connaissance de faits assez récents nous permet d'envisager cette hypothèse. Notre malade présente bien les conditions d'installation propres à ces leucoces post-agranulocytaires (atteintes répétées et prolongées de la moelle osseuse); mais rien d'autre de nous permet d'y penser. Il n'a jamais été découvert dans le sang ni la moelle osseuse de ces formes anormales qui caractérisent le processus, pour ainsi dire tumoral, des leucoses aiguës.

Jusqu'ici, nous pouvons dire, du moins en ce qui concerne notre malade, qu'Agranulocytose et leucose représentent deux états distincts ; cependant, il serait d'un grand intérêt de continuer à suivre le malade par des examens répétés de sang et de moelle osseuse pour saisir un éventuel virage leucosique.

CONCLUSIONS

Dans notre thèse, nous avons posé la question : l'Agranulocytose est-elle curable?

Nous rappellerons que SCHULTZ, dans sa première description, considérait la maladie comme fatale.

Les progrès de la thérapeutique sont responsables d'une certaine amélioration du pronostic ; mais toutes les Agranulocytoses sont-elles curables? Sans préjuger de la nature de la maladie (toxique, infectieuse, virale), il semble que l'on doive considérer plusieurs éventualités.

L'atteinte agranulocytaire, qu'il s'agisse d'une première atteinte ou d'une rechute, n'est qu'une manifestation transitoire et régressive de l'organisme (par exemple, il pourra s'agir d'une sidération médullaire passagère par agression d'un toxique dont on aura pu arrêter l'action). L'Agranulocytose, si grave soit-elle, ne réclamera alors qu'une thérapeutique substitutive d'attente : les antibiotiques remplaçant les moyens de défense de l'organisme déficient, les transfusions de sang amèneront les éléments sanguins manquants ; enfin, ces thérapeutiques seront complétées par l'essai de stimulation de la moelle par les diverses médications leucopoïétiques. Si le cap dangereux peut être franchi, le malade sera sauvé, sans préjuger d'ailleurs de la possibilité de rechutes ultérieures sur un terrain prédisposé. Il semble que, dans ces conditions, surtout dans les cas d'Agranulocytose où l'étiologie aura pu être retrouvée et l'élément causal supprimé, on puisse espérer avec les thérapeutiques actuelles, 25 à 30 %, peut-être plus, de suspension du processus évolutif, et parfois de guérison.

Mais si la moelle gravement lésée à plusieurs reprises, ou atteinte par un élément de nature inconnue (virus), contre lequel les thérapeutiques employées sont inefficaces, est incapable de retourner d'elle-même à sa fonction, les traitements antibiotiques continuant à garder leur valeur relative contre l'infection, les thérapeutiques excito-médullaires se révéleront bien inefficaces ; le malade évoluera vers la mort, à plus ou moins brève échéance :

— soit rapidement, lors d'une atteinte particulièrement grave ;

— soit plus lentement, à la suite d'une évolution traînante entrecoupée de rémissions sans lendemain.

Enfin, de façon exceptionnelle, l'Agranulocytose pourra préparer le terrain à la leucose.

Avant de terminer, nous ferons plusieurs remarques importantes : un malade ne pourra être déclaré guéri d'Agranulocytose que s'il a été soumis à deux conditions fondamentales :

— l'épreuve du temps (qui peut se chiffrer par années), l'absence de signes cliniques et biologiques par des examens répétés affirmant la guérison ;

— surveiller les possibilités de transformation en leucose.

Enfin, il faut se dire que si certaines Agranulocytoses peuvent guérir par les antibiotiques et les transfusions, ces moyens ne sont pas toujours susceptibles du même résultat, en particulier dans certaines formes toxiques (benzol) et rœntgenthérapiques. Dans ces formes, il y aurait intérêt à surveiller la moelle osseuse des sujets atteints d'hypogranulocytose, sujets prédisposés à certains de ces accidents graves d'Agranulocytose qu'on pourra qualifier de « cycles agranulocytaires irréversibles ».

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire, ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pour le Doyen,
L'Assesseur : R. SIGALAS

Vu :
Le Président du Jury,
DE GRAILLY

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 15 Juillet 1954

Le Recteur,
E. DELAGE

BIBLIOGRAPHIE

ALBAHARY. — « La maladie de Schultz, agranulocytose réactionnelle cryptogénétique » (*Presse Méd.*, 1950, **16**, 560-602).

AUBERTIN (Ch.). — « La pénicilline dans le traitement de l'agranulocytose » (*Progrès Méd.*, 1948, **10**, 264).

AUBERTIN (Ch.) et LÉVY (R.). — « L'agranulocytose et les syndromes agranulocytaires » (*Arch. mal. cœur, vaisseaux et sang*, 1928, 369-436).

BATTESTI. — « Un cas d'aleucie hémorragique au cours d'un traitement par la streptomycine » (*Presse Méd.*, 1950, **58**, 77, 1363).

BEIGLBOCK-CLOTTEN. — « Zur Frage der durch cytostatische Stoffe bedingten Agranulocytose » (*Arztl Forsche*, 1952, **6**/11, 492-504).

BÉNARD (H.). — « Syndrome agranulocytaire grave. Cas de guérison après pénicilline » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1946 **62**, 489-493).

BERGER. — « Reticulo endotheliale Zellen in peripheren Blut bei uner Agranulocytose » (*Klin. Wschr.*, 1948, **26**/35-36, 564-565).

BERNARD (J.). — *Maladies du sang* (1 vol., édit. Flammarion, Paris, 1948).

BLACK. — « Acid folic (in addition to penicillin) in Agranulocytosis » (*Lancet*, 1947, **1**, 827-828).

BONATI-OTTAVIANI. — « La terapia delle granulocitopenie e delle agranulocitosi » (*Gior. di clin. med.*, 1949, **30**, 370-395).

BRAIER. — « Reflexiones sobre la nosologia y el tratamiento de ciertos estados neutropenicos » (*Prensa med. Argentina*, 1950, **37**, 782-796).

British Medical Journal. — « Agranulocytosis », 1953, **1**, 553-554.

CABANNES. — « Myéloblastose après streptomycinothérapie, guérison des troubles hématologiques » (*Pédiatrie*, 1950, **39**, 7, 939-941).

CALDWELL. — « Agranulocytosis treated with cortisone » (*Canada M.A.J.*, 1950, **62**, 506-507).

CHABROL (E.). — « Traitement par la pénicilline d'un syndrome de Schultz » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1947, **63**, 327-330).

CHAIKEN. — « The effect of A.C.T.H. on periodic neutropenia » *Blood* (*Baltimore*), 1954, **9**, 1, 83-89).

CHEVALLIER (P.). — « Sur trois cas d'anémoleucoses benzoliques » (*Sang*, 1942-43, **7**, 391).

CHIEFFI. — *Riv. Clin. Pediat.*, 1946, **44**, 513.

CORDARO. — « Contributo clinico allo studio dei rapporti tra leucemia acuta e Agranulocitosi » (*Minerva Med.*, 1951, **1**/15, 478-482).

CROKE (A.-R.). — « Agranulocytosis occuring during methimazole therapy » (*J.A.M.A.*, 1952, **148**/1, 45-47).

DAUSSET. — « Présence d'une leucoagglutinine dans trois sérums de malades leucopéniques » (*Sang*, 1953, **24**/5, 410-417).

DECOURT (J.). — « Réticulose histiocytaire maligne agranulocytaire » (*Semaine Hôp. Paris*, 1948, **24**, 288-291).

DEROT (M.). — « Agranulocytose après sulfamérazine. Effets de la pénicilline » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1946, **62**, 545-547).

DESBUCQUOIS. — Congrès de la pénicilline, Paris (avril 1946).

DESMOND. — « Syndrome infectieux avec Agranulocytose » (*Sang*, 1947, **18**, 441-442).

DITTRICH et SCHMID. — « Zur Behandlung toxischer Granulozytopenien » (*Wien. Med. Wschr.*, 1950, **100**/21-22, 391-392).

DRAKE (T.-G.). — « Agranulocytosis during therapy with the antihistaminic agent metaphenilene » (*J.A.M.A.*, 1950, **142**/7, 477-478).

DUDLEY-HART. — « Agranulocytosis successfully treated with A.C.T.H. » (*British Med. Journ.*, 1952, **1**, 1273).

DUPÉRIÉ, RUMEAU, CASTAING. — « Deux cas d'agranulocytose traitée par la pénicilline. Guérison » (*Journ. Méd. Bordeaux*, 1948, **125**, 33-34).

FERRARI et MERGONI. — « Sindrome di insufficienza granuloblastica acuta da protratta azione tossica midollare di un medicamento antiallergico di sintesi » (*Gior. di Clin. Med.*, 1949, **10**, 769-808).

FIESSINGER et ALBAHARY. — « A propos d'un cas d'hypoplasie myéloïde systématisée » (*Sang*, 1942-43, **7**, 377).

FISH et CONRAD. — « Granulocytopenia complicating sulfadiazine therapy in a severe intestinal injury » (*Am. J. Surgery*, 1945, **70**, 109-113).

FLEISCHACKER. — « Influence de la choline-pyridoxine sur les granulocytopénies provoquées par des facteurs cytostatiques » (*Sang*, 1951, **4**, 368-372).

FREY et NEIDHARDT. — « Beitrag zur atiologie und therapie der Agranulozytose » (*Dtsch. Med. Wschr.*, 1951, **76**/27-28, 897-900).

FULD. — « Use of A.C.T.H. in Agranulocytosis » (*British Med. Journ.*, 1952, **2**/47-94, 1133-1134).

FURBETTA et BUTTARO. — « Aspetti patogenici e nuove concezioni in tema di Agranulocutosi » (*Riforma Med.*, 1948, **7-8**, 96).

GEYER (G.). — « Heilung einer Agranulozytose durch A.C.T.H. » (*Klin. Med.* (*Wien*), 1952, **7**/**2**, 61-72).

GILL. — « Agranulocytose causée par la chloromycétine » (*Med Journ. Aust.*, 1950, **23**, 37).

GOTTSEGEN (G.). — « Intrasternale Transfusion von Sternalmark und blut fiebernder. Spender als Behandlungs methode der Agranulozytose » (*Klin. Wschr.*, 1951, **29**/41-42, 708).

GOUGEROT (H.). — « Agranulocytose ou neutropénie soignée par pénicilline et pyridoxine » (*Ann. dermat. et syph.*, 1946, **6**, 482-484).

GOUDSMIT. — « Studies on the occurence of leucocyte antibodies » (*Vox Sanguinis* (Amst.), 1953, **3**/3, 53-67).

GRAILLY (DE). — « Hémopathie aigue mortelle. Discussion des rapports de l'agranulocytose et des leucémies aigues leucopéniques » (*Journ. Med. Bordeaux*, 1953, **130**/1, 55-56).

HANSEN. — « Immunologic Agranulocytose. Case report » (*Acta. Med. Scandinav.*, 1953, **145**/3, 169-174).

HOFFMANN (R.). — « Die alimentare Aleukie und ihre Behandlung » (*Z. Arztl Fortbild.*, 1951, **45**/1-2, 8-10).

JOHNSON. — « Acute myeloblasta leukemia and insufficiency of the bone marrow » (*Acta Med. Scandinav.*, 1949, **136**/2, 148-156).

LAMY. — « Effets de transfusions de leucocytes dans un syndrome agranulocytaire de l'enfance » (*Sang*, 1952, **23**/1, 1-12).

LAYANI. — « A propos du traitement de l'Agranulocytose par la pénicilline. Trois cas avec pénicillino-sensibilité différente » (*Semaine Hôp. Paris*, 1947, **23**/37, 2238).

LEREBOULLET et OPPERT. — « Hémopathie mortelle après un traitement par la streptomycine. Agranulocytose hyperplasique du type Rohr ou leucoce aigue à paramyélocytes » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hop. Paris*, 1949, **65**/23-24, 997-1003).

LÉVY (R.). — « L'Agranulocytose » (*Encyclopédie médico-chirurgicale.* Tome I : « Le Sang », 13010, Paris, 1950).

LEWI. — « Traitement actuel de l'Agranulocytose médicamenteuse » (*Semaine Hôp. Paris*, 1946, **22**/45, 2053-2065).

LEYA. — *Helvetica Med. Acta*, 1947, **14**.

LIMBOS (P.). — « Syndrome agranulocytaire après traitement à l'arsenobenzol. Essai thérapeutique de la vitamine B 12 » (*Ann. Soc. Belg. Med. Trop.*, 1951, **31**/1, 121-127).

LOEPER et MALLARMÉ. — « Leucose aigue chez un sujet à la fois anciennement intoxiqué par le benzol et traité par les rayons X » (*Sang*, 1942-43, **15**/7, 406-407).

MAC CLUSKEY. — « Use of A.C.T.H. in the treatment of Agranulocytosis due to sulfisoxazole » (*J.A.M.A.*, 1953, **152**/3, 232-234).

MAC MILLIN. — « Successful use of A.C.T.H. in the treatment of Agranulocytosis due to sulfadiazine » (*J.A.M.A.*, 1951, **222**, 392).

MACKENZIE. — « Penicillin in Agranulocytica angina » (*Lancet*, 1947, **1**, 63-64).

MAGRASSI. — « La terapia penicillina dell'Agranulocitosi » (*Clinica nuova* (*Roma*), 1947, **4**/1-2, 10-14).

MALLARMÉ (J.). — « A propos de l'Agranulocytose, maladie de Schultz » (*Sang*, 1944-45, **5**, 309).

— « Commencements hématologiques des leucoses aigues » (*Sang*, 1949, **20**, 429-433).

MARCHAL. — « Syndrome agranulocytaire par chimiothérapie, transformé en crypto-leucémie aigue à évolution lente » (*Sang*. 1944, **2**, 133).

— « Neutropénies malignes » (*Presse Méd.* (suppl.), 1949, **57**, 478).

MARONCELLI. — « Comportamento emato midollare della Agranulocitosi durante e dopo la cura penicillina, considerazione eziopatogeniche » (*Policlinico*, 1947, **54**, 1123-1128).

MARTIN et LALLARMÉ. — « Guérison d'un cas d'aleucie hémorragique toxique avec stigmates médullaires de panmyélophtisie, moelle désertique » (*Sang*, 1948, **19**/4, 237-243).

MARTLAND. — « Agranulocytosis after antihistaminic therapy » (*J.A.M.A.*, 1950, **143**/8, 742-743).

MASSIAS. — « Trois cas d'Agranulocytose guéris par I.-V. d'aneurine (Vit. B 1) » (*Soc. Française d'Hématologie*).

MELLO-AGUERRE. — « Agranulocytosis por el uso del diparcol » (*Rev. Clin. Med.*, 1952, **3**, 13-20).

MERAB. — « Nouveau cas de guérison d'aleucie hémorragique avec moelle désertique par l'association pénicilline-transfusions » (*Semaine Hôp. Paris*, 1950, **20**, 913-914).

MICHON, GERBAUT, VERAIN. — « Rectite agranulocytaire traitée par antibiotique et transfusions sanguines » (*Sang*, 1951, **22**/9, 774-777).

MOESCHLIN-WAGNER. — « Leucocyten agglutinine als Ursache von Agranulocytosen (pyramidon) » (*Schweiz. Med. Wschr.*, 1952, **82**/43, 1104-1110).

Mouquin (M.). — « L'Agranulocytose » (*Traité de Médecine.* Tome XII : « Le Sang », p. 303. Edit. Masson, Paris, 1949).

Moody. — « Use of penicillin in Agranulocytosis » (*Annal Int. Med.*, 1945, **23**, 1015-1017).

Monto. — « Periodic neutropenia treated by A.C.T.H. and splenectony » (*New Engl. J. Med.*, 1952, **246**/23, 893-896).

Muller, Bouquin, Meyrieux. — « Agranulocytose de Schultz » (*Sang*, 1947, **18**, 493-499).

Muller, Meyrieux. — « Agranulocytose de Schultz guérie par l'association pénicilline-nucléotides de pentose » (*Sang*, 1949, **4**, 278-282).

Muratova. — « Cykliky prubch Agranulocytosy » (*Lekaru Ceskych* (*Prague*), 1947, **86**/51, 1546-1548).

Owren. — « Cyclic Agranulocytosis » (*Acta Med. Scandinav.*, 1949, **134**, 87).

Paraf, Lewi. — « Agranulocytose grave due à l'aminopyrine guérie en trois jours par la pénicilline. Reproduction expérimentale » (*Progrès Méd.*, 1947, **75**/2, 36).

Pende. — « La leuconeutropenia cronica essenziale » (*Archivio e meragliano di patologia e clinica* (*Genova*), 1952, **7**/1, 101-128).

Postiglione. — « Effetto della piridoxina nelle leucopenie di origine varie » (*Bol. Soc. Ital. Biol. Sperim.*, 1948, **24**/1-2, 94-103).

Ringenbach. — Thèse Bordeaux, 31 juillet 1940.

Riou. — « Traitement de l'Agranulocytose par association de l'acide ascorbique et sulfapyridine ; cas de guérison » (*Paris Méd.*, 1947, **37**, 225-228).

Rohr. — « Morphologie du sang et de la moelle osseuse dans l'Agranulocytose » (*Fol. Haemat.*, 1936, **3-4**, 305).

— « Leucose aigue, Agranulocytose et leurs rapports alternants » (*Schweiz Med. Wschr.*, 1944, **8**, 815).

Rosenow. — « The effet of penicillin on experimentally induced leukopenia and Agranulocytosis » (*Acta Haemat.* (*Basel*), 1951, **6**/4, 213-219).

ROSSIGNOL. — « Deux cas d'accidents sanguins leucopéniques et granulocytepéniques au cours de traitement par la streptomy- (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1949, **65**, 370-373).

ROTHENDLER. — « Penicillin in thiouracil induced agranulocytosis » (*J.A.M.A.*, 1945, **129**, 1123).

SABRAZES et SARIC. — *Angines lympho-monocytaires, Agranulocytose, Leucémies leucopéniques* (1 vol., édit. Masson et Cie, Paris, 1935)

SIMONETTI. — *Bull. Soc. Ital. di Med. e ig. trop.*, 1946, **6**, 191.

SNIVELY. — « Anémie aplastique due à un traitement par la cortico-trophine » (*J.A.M.A.*, 1953, **152**/15, 1223-1224).

STEINBERG. — « Agranulocytosis following butazolin therapy » (*J.A.M.A.*, 1953, **152**/1, 33-36).

STIFEL. — « Agranulocytosis following administration of methyl butazone » (*J.A.M.A.*, 1953, **151**/7, 555-556).

SUDAKA. — « Agranulocytose du type Schultz. Pénicillothérapie associée à un nucléotide de pentose. Transfusion, guérison » (*Algérie Méd.*, 1948, **9**, 513-516).

TAPIÉ (J.). — « Transfusions sanguines dans les Agranulocytoses » (*Toulouse Méd.*, 1951, **52**, 19-26).

THOMAS. — « Penicillin in treatment of thiouracil Agranulocytosis » (*British Med. J.*, 1946, **2**, 899).

TZANCK. — « Un cas d'Agranulocytose chronique » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, **15**/16, 659-666).

VAN DEN BERGHE (L.). — « Six cas de granulocytopénie grave, nature et traitement du syndrome » (*Sang*, 1946, **8**, 491).

VAUTHEY. — « Essai de pathogénie clinique des syndromes agranulo-cytaires, d'origine chimique » (*Gaz. Hôp. Paris*, 1953, **126**/5, 69-70).

WEICKER. — « Zur Behandlung der Agranulocytosi » (*Deutsch. Med. Wschr.*, 1950, **75**/10, 320-323).

WINTROBE. — « A.C.T.H. and cortisone in hematopoietic diseases » (*J.A.M.A.*, 1950, **9**, 715).

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE
21-23, Rue Teulère
—
1954

Dépôt légal n° 15.486 — 3e Trimestre 1954